

Outi Mäkitie

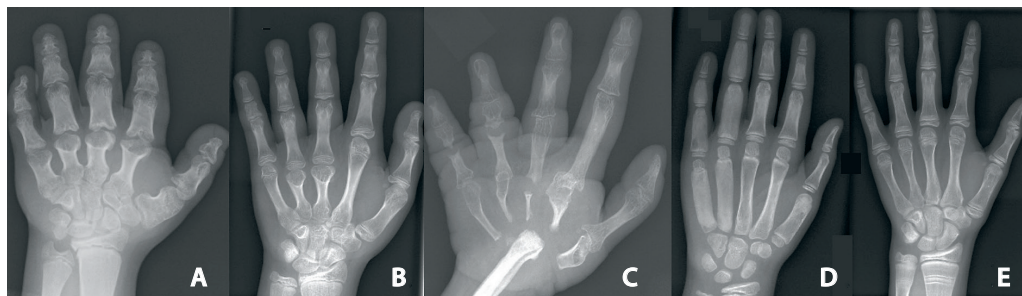
Lasten harvinaiset luustosairaudet – patogeneesistä uusiin hoitoihin

Lasten perinnölliset luustosairaudet ilmenevät luiden kasvun, rakenteen tai mineralisaation poikkeavuuksina. Osaan sairauksista liittyy myös luuston ulkopuolisia oireita. Valtaosa sairauksista luokitellaan harvinaisiksi tai erittäin harvinaisiksi. Vaikka yksittäisen diagnoosiryhmän potilaita on maassamme vähän, muodostavat harvinaisia luustosairauksia sairastavat kokonaisuutena merkittävän potilasryhmän. Sairauksien monimuotoisuus tekee diagnosoinnista ja hoidosta vaativaa. Tarkka, mieluiten geneettisesti varmistettu diagnoosi on tärkeä hoitolinjojen, ennusteen ja periytymistavan selvittämiseksi. Harvinaisten luustosairauksien kansainvälinen tutkimustyö on viime vuosina johtanut läpimurtoihin, joiden avulla on onnistuttu kehittämään tehokas uusi täsmälääkitys muutamaa sairauteen. Lisäksi useita uusia lääkkeitä tai jo tunnettujen lääkkeiden käyttöaiheiden laajennuksia tutkitaan useammassa potilasryhmässä. Asiantuntijayksiköihin keskitetyn hoidon merkitys korostuu uusien lääkitysmahdollisuuksien myötä.

Luuston kehitys on monimutkainen prosessi, jota säätelevät lukuisat eri perintötekijät ja signaalireitit. Siksi myös synnynnäisten luustosairauksien kirjo on moninainen. Nykyisin tunnetaan yli 430 erilaista luuston kehityshäiriötä eli luustodysplasiaa (1). Suurin osa sairauksista aiheutuu yhden geenin emäsmuutoksesta. Sairauksien periytyvyyttä ja molekulaarisia mekanismeja tutkimalla on pystytty valtaosassa sairauksista tunnistamaan geenivirhe ja solutason poikkeavuus, mikä puo-

lestaan on mahdollistanut uusien lääkkehoidojen kehittämisen.

Ensimmäiset harvinaisten luustosairauksien hoitoon kehitetyt täsmälääkkeet ovat olleet kliinisessä käytössä muutaman vuoden, ja useita uusia lääkkeitä on tulossa markkinoille lähivuosina. Jo nyt on nähtävissä, että uudet lääkehoidot mullistavat joidenkin harvinaisten luustosairauksien hoidon ja ennusteen. Uusien hoitomahdollisuuksien myötä diagnostiikan ja keskitetyn hoidon merkitys korostuvat entisestään.



KUVA 1. Luustodysplasioiden tunnusmerkkejä käden röntgenkuvissa. A) Akrodistostoosissa kaikki kämmenluut ja sormien luut ovat lyhyet ja kasvulinjat ennenaikaisesti sulkeutuneet. B) Pseudohypoparatyreoosissa potilaan kämmenluut III ja IV ovat lyhyet ja plasman lisäkilpirauhashormonipitoisuus on suuri. C) Vaikea osteolyysi-oireyhtymä on johtanut ranneluiden, kämmenluiden ja sormien luiden tuhoutumiseen. D) Fibroottisen dysplasian aiheuttamia muutoksia McCune-Albrightin oireyhtymää sairastavan lapsen IV ja V kämmenluissa ja sormissa. E) Aiemman bisfosfonaattihoidon aiheuttamat luukudoksen tiivistymät (raidat) varttinäluun distaalipäässä lieväköä synnynnäistä luustonhauraustautia sairastavan potilaan käden röntgenkuvassa.

TAULUKKO 1. Esimerkkejä kansainvälisen luokittelun mukaisista luustodysplasiaryhmistä, niihin kuuluvista sairauksista ja niiden aiheuttajageeneistä (1).

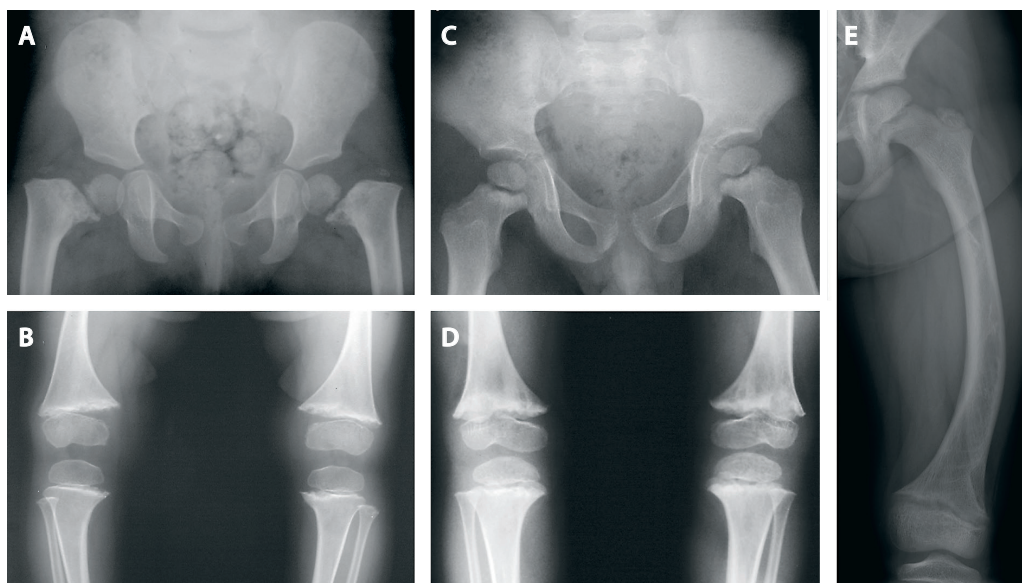
Ryhmä	Esimerkkisairauksia	Aiheuttajageeni
FGFR3-dysplasiaryhmä	Tanatoforinen dysplasia Akondroplasia Hypokondroplasia	<i>FGFR3</i> <i>FGFR3</i> <i>FGFR3</i>
Tyypin II kollageeniryhmä	Tyypin 2 akondrogeneesi Hypokondrogeneesi Spondyloepifyseaalinen dysplasia Kniestin dysplasia Sticklerin tyypin 1 oireyhtymä	<i>COL2A1</i> <i>COL2A1</i> <i>COL2A1</i> <i>COL2A1</i> <i>COL2A1</i>
Tyypin XI kollageeniryhmä	Sticklerin tyypin 2 oireyhtymä Marshallin oireyhtymä Otospondylomegaepifyseaalinen dysplasia	<i>COL11A1</i> <i>COL11A1</i> <i>COL11A1</i>
Sulfaatiohäiriöt	Tyypin 1B ja 2 akondrogeneesit Diastrofinen dysplasia Brakyolmia	<i>DTDST</i> <i>DTDST</i> <i>PAPSS2</i>
Filamiiniryhmä	Frontometafyseaalinen dysplasia Otopalatodigitaalinen oireyhtymä Tyypin 1 atelosteogeneesi Larsenin oireyhtymä	<i>FLNA</i> <i>FLNA</i> <i>FLNB</i> <i>FLNB</i>
Siliopatit	Kondroektodermaalinen dysplasia (Ellis-van Creveldin oireyhtymä) Jeunen oireyhtymä Lyhyiden kylkiluiden ja monivarpaisuuden oireyhtymä	<i>EVC1, EVC2</i> mm. <i>DYNC2H1</i> mm. <i>DYNC2H1</i>
Epifysealiset dysplasiat	Multippeli epifyseaalinen dysplasia Pseudoakondroplasia	<i>COMP, COL9A1, COL9A2, COL9A3, MATN3</i> <i>COMP</i>
Metafysealiset dysplasiat	Rusto-hiushypoplasia Schmid-tyypin metafyseaalinen kondrodysplasia Shwachman-Diamondin oireyhtymä	<i>RMRP</i> <i>COL10A1</i> <i>SBDS</i>
Osteopetroosiryhmä	Vaikea infantiilinen osteopetroosi Myöhemmin alkava osteopetroosi	<i>TORG1, CLCN7, SNX10, OSTM1, RANK, ym.</i> <i>CLCN7, LRP5, PLEKHM1</i>
Mineralisaation häiriöt	Hypofosfatasia Hypofosfateeminen riisitauti	<i>TNSALP</i> <i>PHEX, FGF23, DMP1, ym.</i>
Synnyinnäinen luustonhaurautauti (osteogenesis imperfecta) ja muut vähäisen luumassan sairaudet	Synnyinnäinen luustonhaurautauti Primaari osteoporoosi	<i>COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, SERPINH1, SP7, ym.</i> <i>WNT1, PLS3, LRP5, ym.</i>

Harvinaisten luustosairauksien laaja kirjo

Harvinaiset luustosairaudet voivat ilmetä esimerkiksi luuston kasvun yleisenä tai tiettyyn osaan rajoittuneena rakenteellisena poikkeavuutena, liian pienenä tai suurena luumassana,

mineraaliaineenvaihdunnan häiriönä, raajojen virheasentoina tai ennenaikaisena nivelrikkona (**KUVA 1**).

Osa sairauksista rajoittuu pelkkään luustoon, osaan taas liittyy merkittäviä luuston ulkopuolisia poikkeavuuksia esimerkiksi immuunijärjestelmässä, keskushermostossa, sydämessä tai



KUVA 2. Pitkien luiden metafysiaalisten muutokset lonkan ja polven alueella voivat johtua muun muassa Schmid-tyyppin metafysiaaliseen kondrodysplasiaan (A ja B), rusto-hiushypoplasiaan (RHH) (C ja D) tai perinnöllisestä hypofosfateemisesta riisitautista (E). Erotusdiagnostiikassa auttaa muutosten sijainnin ja luonteen arviointi: Schmid-tyyppin dysplasian geenivirhe vaikuttaa ainoastaan hypertrofiin kondrosyyteihin kasvulevyyssä, ja metafysysmuutokset ovat lievemmät mutta yhdistyvät yleensä vaikeaan coxa vara -tilanteeseen lonkassa. RHH:ssä koko kasvulevy on poikkeava, ja muutoksia nähdään koko leventyneen ja epätarkkarajaisen metafysin alueella. Riisitauksissa metafysysmuutokset yhdistyvät kalsium- ja fosfaattitasapainon biokemiallisiin poikkeavuuksiin.

munuaisissa (1). Lähes kaikki luustodysplasiat luokitellaan harvinaisiksi (esiintyvyys enintään 1:2 000) tai erittäin harvinaisiksi (enintään 1:50 000). Vaikka yksittäisen diagnosoijaryhmän potilaita on maassamme vähän, muodostavat harvinaisia luustosairauksia sairastavat kokonaisuutena merkittävän potilasryhmän.

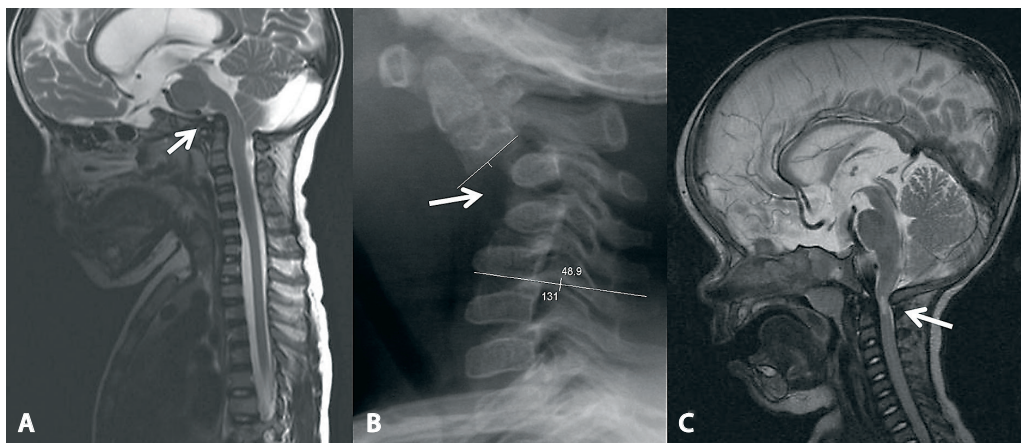
Sairauksien monimuotoisuus tekee diagnosoimisesta, hoidosta ja seurannasta vaativaa. Varhainen diagnosoiminen on tärkeää muun muassa liitännäisongelmien tai sairauden edellyttämän lääkehoidon vuoksi. Vaikeimmissa tautimuodoissa diagnostiset selvittelyt käynnistyvät poikkeavan sikiökehityksen perusteella. Lapsen kasvun hidastuminen, poikkeavat mittasuhteet, raajojen virheasennot tai liikerajoitukset ovat keskeisiä kliinisiä syntymänjälkeisiä merkkejä.

Diagnostiikan helpottamiseksi sairauksia on luokiteltu alaryhmiin kliinisten piirteiden, patogeneesin ja radiologisten tutkimuslöydösten perusteella (TAULUKKO 1) (1). Tavanomaisesti on käytetty radiologista luokittelua: sairaudet jaetaan metafysiaalisiin, epifyysiaalisiin, spon-

dylaarisiin ja näiden yhdistelmiin (esimerkiksi spondyloepimetafysiaalinen dysplasia) sen mukaan, esiintyvätkö pääasialliset radiologiset muutokset pitkien luiden kasvutumakkeissa, kasvulevyjen alueella vai selässä (KUVA 2).

Geenivirheen tunnistamisen myötä tauti voidaan yhdistää tarkemmin johonkin tunnetuista 42 luustodysplasialuokasta, esimerkiksi tyyppin II kollageeniin liittyviin luustodysplasioihin, *FGFR3*-geeniin liittyviin luustodysplasioihin tai siliopatioihin (TAULUKKO 1). Siten diagnoosi antaa viitteitä paitsi aiheuttajasta ja periytyvyydestä myös mahdollisista liitännäisongelmista, kuten tyyppin II kollageeniin liittyvistä silmäongelmista, *FGFR3*-signaalointiin liittyvistä kallonpohjan ongelmista (KUVA 3) tai siliopatioihin liittyvistä sydän- ja munuaisongelmista.

Vaikka uudet eksomin ja genomien läpiluennat perustuvat menetelmät ovat viime vuosien aikana merkittävästi lisänneet tunnistettujen luustodysplasiageenien määrää, osan sairauksista geenivirhe on edelleen tunnistamatta.



KUVA 3. Joihinkin luustodysplasioihin yhdistyy jopa henkeä uhkaavia kallonpohjan tai kaularangan poikkeavuuksia. **A)** Vaikeaa synnynnäistä luustonhaurautautia sairastavan lapsen basilaari-impressio eli toisen kaulanikaman yläosan työntyminen kohti niska-aukkoa (foramen magnum). **B)** Diastrofista dysplasiaa sairastavan lapsen kaularangan kyfoosi. **C)** Akondroplasiaa sairastavan lapsen vaikea niska-aukon ahtauma.

Suomalaiset luustodysplasiat

Luustodysplasioista kaksi luetaan suomalaiseen tautiperintöön, ja ne ovat maassamme selvästi yleisempiä kuin muualla maailmassa. Nämä sairaudet, rusto-hiushypoplasia (RHH) ja diastrofinen dysplasia, ovat autosomissa peittyvästi periytyviä. Ne aiheuttavat vaikean luustonkehityksen poikkeavuuden ja merkittävän kasvuhäiriön. Potilaiden pituus aikuisena on yleensä alle 130 cm.

RHH:n ennustetta heikentää vaikeaan kasvuhäiriöön liittyvä monimuotoinen immuunipuutos, joka aiheuttaa infektio-ongelmia, kroonisia keuhkomuutoksia sekä syöpäriskin, erityisesti lymfoomariksin huomattavan suurentumisen (2). Diastrofinen dysplasiakin on jo vastasyntyneenä ilmenevä sairaus. Siinä vaikea kasvuhäiriö yhdistyy yleiseen nivelten dysplasiaan, skolioosiin, kampuajalkaan ja enenaikaiseen nivelrikkoon. Potilaat ovat usein vaikeasti liikuntavammaisia (3).

Suomalainen tutkimusryhmä tunnisti RHH:n geenivirheen vuonna 2001 (4). RMRP-geeni koodaa RNA-molekyyliä, joka osallistuu moniin solunsisäisiin toimintoihin ja solunjakautumisen säätelyyn. Kyseessä oli ensimmäinen RNA-geeni (long non-coding RNA), jonka mutaatiot yhdistettiin synnynnäiseen sairauteen.

teen. Vaikka sairauden tyypilliset piirteet ja geneettinen tausta sekä suomalaisten potilaiden immuunipuutoksen luonne ja ennuste tunnetaan hyvin, ovat monet sairauden piirteet edelleen vailla selitystä (2,5). Taudin vaikeuden suuri vaihtelu vaikeuttaa diagnosoimista ja johtaa ajoittain taudin tunnistamiseen vasta lähempänä aikuisikää (6).

Diastrofista dysplasiaa sairastavia tunnetaan maassamme yli 160. Taudin taustalla olevat SLC26A2-geenin mutaatiot tunnistettiin niin ikään suomalaisen tutkimusryhmän myötävaikutuksella vuonna 1994 (7). Geeni koodaa solukalvon sulfaatinkuljettajaproteiinia, ja mutaatiot johtavat sulfaatinkuljetushäiriöön rustosoluissa. Rustokudoksen ja luumatriksin glykosaminoglykaanien pieni sulfaattipitoisuus johtaa vaikeaan ruston kehityshäiriöön (3).

Tarkka diagnoosi avain oikeaan hoitoon

Tarkka diagnoosi on tarpeen, jotta pystytään määrittämään ennuste, periytymistapa sekä mahdolliset erityiset riskit, esimerkiksi henkeä uhkaavat kallonpohjan ja kaularangan anomaliat (KUVA 3) ja syöpäalttius. Diagnoosi ohjaa hoitolinjoja: esimerkiksi fosfaatin aineenvaihduntahäiriöstä johtuvaa riisitautia hoide-

taan fosfaatin ja aktiivisen D-vitamiinin avulla ja D-vitamiinin aineenvaihduntahäiriöstä johtuvaa riisitautia aktiivisella D-vitamiinilla, mutta alkalisen fosfataasin (AFOS) puutoksesta johtuvan hypofosfatasia-riisitaudin yhteydessä nämä lääkitykset ovat vasta-aiheisia.

Harvinaisten luustosairauksien hoidon kulmakiviä ovat asiantunteva moniammatillinen hoito ja seuranta, ortopedinen hoito, fysioterapia ja muut kuntouttavat toimet sekä muiden mahdollisten liitännäisongelmien varhainen diagnosointi ja hyvä hoito. Hoidon tarve jatkuu lähes aina aikuisiässäkin.

Täsmädiagnoosista täsmähoitoon

Akondroplasia on maailman yleisimpiä luustodysplasioita, ja sitä on pidetty eräänlaisena luustodysplasioiden prototyyppinä. Siinä yhden emäksen muutos luuston kehityksen kannalta tärkeässä perintötekijässä johtaa vaikean lyhytkasvuisuuden lisäksi tunnusomaisiin piirteisiin, joita ovat suuri kallo, esiin työntyvä otsa ja painunut nenänselkä, huomattavan lyhyet raajat, pitkä selkä ja korostunut lannelordoosi (8).

Akondroplasia johtuu pistemutaatiosta, joka aiheuttaa muutoksen fibroblastikasvutekijäreseptorin (FGFR3) transmembraaniosassa. Yli 90 %:lla potilaista on identtinen yhden emäksen mutaatio. Se johtaa reseptorin ja sen säätelämän signaalireitin pysyvään yliaktiivisuuteen, mikä puolestaan estää kasvulevyissä normaalin luuden pituuskasvun.

Akondroplasian geenivirhe tunnistettiin vuonna 1994 (9). Siitä lähtien useat tutkimusryhmät ovat selvittäneet sairauden mekanismeja, yhtenä tavoitteena löytää hoitokeino. Eläinkokeiden kautta on aivan viime vuosina vihdoin tultu vaiheeseen, jossa signaalireittiä vaimentavaa lääkehoitoa on päästy kokeilemaan akondroplasiaa sairastavien lasten hoidossa.

Toisen vaiheen tutkimustulokset julkaistiin kesäkuussa 2019 eli 25 vuotta geenilöydön jälkeen. Tulosten perusteella on todennäköistä, että käytössämme on pian hyvin siedetty ja suhteellisen tehokas lääke akondroplasiaa sairastavien lasten hoitoon (10). Kyseinen lääke on C-tyyppin natriureettisen peptidin (CNP)

analogi, joka vaimentaa akondroplasian yhteydessä yliaktiivista FGFR3-välitteistä signaalointia rustosoluissa ja mahdollistaa siten paremman pituuskasvun rustoisissa kasvulevyissä (TAULUKKO 2) (10–17). Lisäksi kehitteillä ja potilastutkimuksissa on useampia muita akondroplasialääkkeitä.

Perinnöllisen riisitaudin uudet hoidot

Riisitaudissa luun mineralisaatio on häiriintynyt, mikä johtaa luun pituuskasvun ja muotoutumisen häiriöihin ja mineraalitasapainon poikkeavuuteen. Tavallisimmin riisitauti johtuu ravitsemuksellisista syistä. Kuitenkin tunnetaan myös useita geneettisiä harvinaisia luustosairauksia, joissa mineraaliaineenvaihdunnan säätelyn geneettinen poikkeavuus johtaa riisitautiin (18).

D-vitamiinin hydroksylaation häiriöt voivat aiheuttaa vaikean synnynnäisen riisitaudin. Perinnöllisessä hypofosfateemisessa riisitaudissa fosfaattia menetetään ylimäärin virtsaan ja fosfaatin puute johtaa luun mineralisaation häiriintymiseen. Hypofosfatasia kuuluu riisitautia aiheuttaviin yksigeenisiin (monogeenisiin) sairauksiin, mutta siinä luun mineralisoitumisen häiriö ei johdu mineraalivajeesta vaan AFOS:n puutoksesta.

Hypofosfatasian biokemiallisena markkerina toimii seerumin AFOS, jonka pitoisuus on potilailla pieni. Normaalisti AFOS hajottaa substraattejaan pyrofosfaattia, pyridoksaalifosfaattia (PLP) ja fosfoetanoliamiinia (PEA). Hypofosfatasiassa geenivirheestä aiheutuva AFOS-entsyymien puute johtaa substraattien kertymiseen. Luusto-oireiden kannalta tärkeintä on pyrofosfaatin hajotuksen estyminen: suurentunut pyrofosfaattipitoisuus estää luun mineralisoitumista. Hypofosfatasian vaikeus vaihtelee, ja vaikeimmillaan sairaus johtaa luuston vaikeaan kehityshäiriöön ja lapsen menettymiseen jo perinataalivaiheessa. Lievemmat muodot diagnosoidaan myöhemmässä lapsuudessa tai vasta aikuisiässä.

Hypofosfatasiaan ei ole aiemmin ollut spesifistä hoitoa. Vuosien kehitystyön jälkeen markkinoille on kuitenkin tullut muutama

TAULUKKO 2. Esimerkkejä markkinoille tulleista sekä kehitteillä olevista harvinaisten luustosairauksien lääkkeistä (10–17).

Sairaus	Geeni	Lääkevalmiste	Vaikutusmekanismi	Viite
Hypofosfatasia	<i>TNSALP</i>	Asfotaasi alfa	Rekombinantti alkaliinifosfataasi-Fc-deka-aspartaattifuusioproteiini	(11)
Perinnöllinen hypofosfa-teeminen riisitauti (X-linked hypophosphatemia)	<i>PHEX</i>	Burosumabi	Fibroblastikasvutekijä 23:n (FGF23) rekombinantti monoklonaalinen vasta-aine	(12)
Akondroplasia	<i>FGFR3</i>	Vosorotidi	C-tyypin natriureettisen peptidin analogi (CNP)	(10)
Luutuva fibrodysplasia (fibro-dysplasia ossificans progressiva)	<i>ACVR1</i>	Palovaroteeni	Retinoiinihapon gammareseptorin agonisti (RAR-γ)	(16) ^{1,2}
Multippeli osteokondrooma	<i>EXT1, EXT2</i>	Palovaroteeni	Retinoiinihapon gammareseptorin agonisti (RAR-γ)	(17) ^{1,2}
Synnyynnäinen luustonhauraus-tauti (osteogenesis imperfecta)	<i>COL1A1, COL1A2, CRTAP</i>	Fresolimumabi	Transformoivan kasvutekijä beetan (TGF-β) antagonisti	(14) ^{1,2}
Schmid-tyypin metafyseaalinen kondrodysplasia	<i>COL10A1</i>	Karbamatsepiini	Solun autofagian ja proteolyyysin induktio	(13) ^{1,2}
Diastrofinen dysplasia	<i>DTDST</i>	N-asetyylikysteiini	Glykosaminoglykaanien sulfaation induktio	(15) ¹

¹ Vain eläinkokeista julkaistua tutkimustietoa

² Potilaiden lääketutkimukset käynnissä

vuosi sitten luustospesifinen entsyymivalmiste asfotaasi alfa (**TAULUKKO 2**). Ensimmäinen lää-kettä koskeva tutkimus julkaistiin vuonna 2012 (11). Asfotaasi alfaa oli annettu yhdelletoista potilaalle, joilla oli henkeä uhkaava hypofosfa-tasia. Lääke korjasi tehokkaasti vaikean luuston mineralisovitusvajeen ja riisitautimuutokset jo ensimmäisten hoitokuukausien aikana sekä paransi samalla hengitystoimintaa siten, että suurin osa lapsista pääsi odotettua nopeammin vieroittumaan hengitystuesta.

Jatkotutkimukset laajemmissa kohorteissa ja eri-ikäisillä potilailla ovat vahvistaneet lääkityk-sen suotuisat vaikutukset myös pidemmällä ai-kavälillä (19). Kuolemaan tai vaikeaan liikunta-vammaisuuteen johtavien hypofosfatasiamuotojen ennuste on hoitojen myötä olennaisesti parantunut.

Perinnöllinen hypofosfateeminen ri-i-sitauti (X-linked hypophosphatemia, XLH) on toinen monogeeninen riisitautin muoto. Siinä luustoperäisen fibroblastikasvutekijä 23 (FGF23) -hormonin liiallisen muodostumisen seurauksena fosfaatin menetys virtsaan lisään-tyy, ja tästä seuraava hypofosfatemia johtaa ime-väisiästä lähtien riisitautioireisiin (20).

Hoito on vaativaa sekä perheelle että hoita-valle taholle. Hypofosfatemiaa korjataan 4–5

kertaa vuorokaudessa annettavalla fosfaattili-sällä ja aktiivisella D-vitamiinilla. Hoito vaatii tiivistä seurantaa, ja hyvästikin hoitotasapai-nosta huolimatta hoitotulokset ovat usein epä-tydyttäviä.

Hiljattain Euroopan markkinoille tullut uu-dentyypinen lääkitys XLH:n hoitoon tuo kuitenkin uutta toivoa vaikeimmin sairaille po-tilaalle (**TAULUKKO 2**). Tämä FGF23-hormonia vastaan kehitetty neutraloiva vasta-aine on tä-hänastisten hoitotutkimusten perusteella osoit-tautunut erittäin tehokkaaksi ja hyvin siedetyk-si hoidoksi (12). Lapsipotilailla tehdyissä tut-kimuksissa se on tuottanut selvästi paremman hoitotuloksen kuin tavanomainen fosfaatti-D-vitamiinihoito (21).

Vanhat lääkkeet uuteen käyttöön

Uusien lääkkeiden kehittäminen yksittäisten sairauksien hoitoon on aikaa vievää ja kallista. Vuosien kehittelytyön jälkeenkin harvinaissai-rauksien lääkehoidosta hyötyvien määrä jää vähäiseksi, mikä osaltaan vähentää markkina-kiinnostusta. Harvinaisten luustosairauksien patogeneesin ymmärtämisen myötä on käynyt ilmeiseksi, että sairauksilla on yhteisiä pato-geneettisiä mekanismeja, joita voidaan ehkä

muokata jo tunnetuilla lääkityksillä, vaikka itse perusvikaan ei pystyttäisikään kajoamaan.

Schmid-tyyppin metafyseaalisen kondrodysplasian vaikea kasvuhäiriö johtuu tyyppin X kollageenin geenivirheestä (KUVA 2). Mutaation seurauksena proteiini kertyy kasvulevyn hypertrofisiin kondrosyytteihin, mikä johtaa solujen erilaistumisen häiriöön. Karbamatsepiini, jota on pitkään käytetty neurologisten sairauksien hoidossa, lisää solun autofagiaa ja proteolyyysiä. Tässä kondrodysplasiassa sen on osoitettu hajottavan solun sisälle kertyvää virheellistä tyyppin X kollageenia (13). Alustavat hiirimallista saadut hoitotulokset ovat olleet niin rohkaisevia, että käynnissä on kansainvälinen monikeskustutkimus lääkkeen tuottamista hyödyistä Schmid-tyyppin kondrodysplasiaa sairastaville potilaille.

Synnyynnäinen luustonhauraustauti (osteogenesis imperfecta, OI) on merkittävä harvinaisten luustosairauksien ryhmä, jota yhdistäviä piirteitä ovat luuston hauraus ja murtuma-alttius. Näitä voidaan vähentää bisfosfonaattihoidolla (22). Suurimmalla osalla potilaista sairauden taustalla on tyyppin I kollageenia koodaavien geenien *COL1A1* tai *COL1A2* mutaatio, kun taas tyyppin I kollageenin muokkaukseen tai aineenvaihduntaan liittyvät geenivirheet ja muut osteoblastien ja mineralisointiprosessin geenivirheet selittävät 10–20 % OI-sairauksista.

Yhdistävä tekijä suuressa osassa OI-muodoista on lisääntynyt kudostason transformoivan kasvutekijä beetan (TGF- β) signaalointi, mikä puolestaan vaikuttaa epäsuotuisasti luuston aineenvaihduntaan (14). Hoito TGF- β -vasta-aineella, joka neutraloi yliaktiivisen TGF- β -signaaloinnin, paransi luuston aineenvaihduntaa ja lievensi luustosairautta OI-hiirimallissa (TAULUKKO 2). Kansainvälinen OI-potilaiden monikeskustutkimus käynnistyy, ja sen tuloksia odotetaan mielenkiinnolla.

Suomalaisten luustodysplasia-potilaiden hoito

Mitä on odotettavissa suomalaisten luustodysplasioiden, RHH:n ja diastrofisen dysplasian, hoitoon? RHH:n poikkeuksellinen gee-

Ydinasiat

- » Harvinaisten luustosairauksien yli 430 eri muotoa eroavat toisistaan kliinisten, geneettisten ja molekulaaristen piirteiden perusteella.
- » Diagnosointi on vaativaa, mutta tarkka, varhainen diagnoosi on tärkeä asianmukaisen hoidon ja seurannan kannalta.
- » Potilaat tarvitsevat säännöllistä hoitoa ja seurantaa sekä lapsina että aikuisina.
- » Pieneen osaan sairauksista on kehitetty suoraan patogeneettiseen mekanismiin vaikuttava lääkehoito.
- » Uusia lääkehoitoja on tulossa, ja hoitolinjojen luominen ja optimointi edellyttävät luustosairauksien keskittämistä kansallisiin asiantuntijayksiköihin.

nitausta – virheellinen proteiinia koodaamaton RNA-molekyyli – ja mutaation laajat seuraukset muun muassa solunjakautumisen säätelyyn lienevät osittain syynä siihen, että sairaudelle ei ole pystytty kehittämään toimivaa eläinmallia, joka mahdollistaisi esimerkiksi lääketutkimukset.

Sairauden hoitolinjoja on kuitenkin suomalaistutkimusten perusteella kehitetty, ja immuunivajeen huonon ennusteen vuoksi muun muassa kantasolusiirtoja pyritään tekemään aktiivisemmin. Suomalaistulosten hyödyntäminen potilaiden hoidossa onkin monin tavoin parantanut sairauden ennustetta ja potilaiden terveyttä, vaikka parantavaa tai kasvuhäiriön korjaavaa hoitoa ei olekaan näköpiirissä (5).

Italialainen tutkimusryhmä on tutkinut N-asetyylikysteiniin vaikutusta diastrofiseen dysplasiaan niin kutsutussa DTD-hiirimallissa, jonka piirteet vastaavat hyvin ihmisen sairautta. Vastasyntyneille DTD-hiirille annettu N-asetyylikysteiniiniriske paransi merkittävästi glykosaminoglykaanien sulfaatiota (23). Kun lääkettä annettiin raskaana oleville hiirille juomavedessä, oli syntyvien DTD-hiirien luuston tilanne selvästi parempi kuin hoitamattomien DTD-hiirien (15).

Kyseisen lääkehoidon tuominen potilashoittoon on kuitenkin vaativaa: lääkkeen puoliintumisaika on lyhyt, eikä riittävää hoidollista pituutta tärkeimmässä kohteessa eli luustossa ja rustossa saavuteta. Sama tutkimusryhmä on kehittänyt menetelmää, jossa nanopartikkelien avulla lääkkeen vaikutus voitaisiin kohdistaa tehokkaammin rustokudokseen, ja alustavat tulokset antavat aiheita varovaiseen optimismiin (24). Hiiritutkimuksista on kuitenkin vielä pitkä matka käypään potilashoittoon.

Lopuksi

Harvinaisten luustosairauksien diagnosointi ja hoito on vaativaa. Diagnosoidessa tulisi pyrkiä tunnistamaan taustalla oleva geenivirhe, jotta hoitolinjojen laadinta ja mahdollinen perinnöllisyysneuvonta selvenisivät. Luustosairauksien aiheuttamat terveysongelmat ja vaikutukset arkielämään ovat moninaisia ja elinikäisiä. On-

kin ensiarvoisen tärkeää, että niin lapsi- kuin aikuispotilaidenkin diagnosointi, hoito ja kokonaisvaltainen seuranta keskitetään maassamme yksiköihin, joissa on tarvittavaa asiantuntemusta ja moniammatillista erityisosaamista.

Keskittäminen ja hoidon hyvä organisointi ovat tulevaisuudessa aiempaakin tärkeämpiä, kun uusia lääkehoitoja saadaan osaksi harvinaisia luustosairauksia sairastavien kokonaishoitoa. Olisi tärkeää, että suomalaisetkin potilaat pääsisivät mukaan kansainvälisiin lääketutkimuksiin ja jatkossa viiveettä hyötymään markkinoille tulevista luustosairauksien lääkkeistä. Hoitopäätöksiin vaikuttaa hoitojen usein erittäin kallis hinta. Tutkimukset jo käytössä olevien lääkeaineiden, kuten karbamatsepiinin ja TGF- β -vasta-aineen, hyödyistä mahdollistanevat kuitenkin joidenkin potilasryhmien tehokkaan hoidon ilman erityisen suuria lääkekustannuksia. ■

OUTI MÄKITIE, Sigrid Jusélius lastenendokrinologian professori
Kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Visiting scientist, Centre de référence maladies osseuses constitutionnelles, Institut IMAGINE, Hôpital Necker – Enfants Malades, Université Paris Descartes, France

SIDONNAISUUDET
Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kyowa Kirin, Alexion, Sandoz)

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SUMMARY

Rare bone diseases in children – From pathogenesis to new therapies

Constitutional bone diseases present as abnormal growth, structure or mineralization of the skeleton. Despite the rarity of each disease, the total number of affected individuals in our country is considerable. The multifaceted nature of rare bone diseases imposes challenges to diagnostics and treatment. A specific clinical diagnosis, optimally verified genetically, is important for establishing treatment guidelines, disease prognosis and mode of inheritance. During the recent years, scientific research has led to breakthroughs in drug development for some disorders. Several new medications and repurposed medications are presently in clinical trials. The prospect of new treatments further underscores the importance of centralized care.

KIRJALLISUUTTA

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, ym. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2869–92.
2. Taskinen M, Mäkitie O. Rusto-hiushypoplasia – vaikea kasvuhäiriö ja paljon muuta. *Duodecim* 2011;127:273–9.
3. Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance. *Hum Mutat* 2001;17:159–71.
4. Ridanpää M, van Eenennaam H, Pelin K, ym. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell* 2001;104:195–203.
5. Vakkilainen S, Taskinen M, Klemetti P, ym. A 30-year prospective follow-up study reveals risk factors for early death in cartilage-hair hypoplasia. *Front Immunol* 2019;10:1581.
6. Vakkilainen S, Costantini A, Taskinen M, ym. “Metaphyseal dysplasia without hypotrichosis” can present with late-onset extra-skeletal manifestations. *J Med Genet* 2020;57:18–22.
7. Hästbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, ym. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994;78:1073–87.
8. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:1.
9. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, ym. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994;371:252–4.
10. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, ym. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med* 2019;381:1291–2.
11. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, ym. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366:904–13.
12. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, ym. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378:1987–98.
13. Mullan LA, Mularczyk EJ, Kung LH, ym. Increased intracellular proteolysis reduces disease severity in an ER stress-associated dwarfism. *J Clin Invest* 2017;127:3861–5.
14. Grafe I, Yang T, Alexander S, ym. Excessive transforming growth factor- β signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 2014;20:670–5.
15. Monti L, Paganini C, Lecci S, ym. N-acetylcysteine treatment ameliorates the skeletal phenotype of a mouse model of diastrophic dysplasia. *Hum Mol Genet* 2015;24:5570–80.
16. Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, ym. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1(R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. *J Bone Miner Res* 2016;31:1666–75.
17. Inubushi T, Lemire I, Irie F, ym. Palovarotene inhibits osteochondroma formation in a mouse model of multiple hereditary exostoses. *J Bone Miner Res* 2018;33:658–66.
18. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, ym. Rickets. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17101.
19. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, ym. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1:e85971.
20. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, ym. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:58.
21. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, ym. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:2416–27.
22. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016;387:1657–71.
23. Pecora F, Gualeni B, Forlino A, ym. In vivo contribution of amino acid sulfur to cartilage proteoglycan sulfation. *Biochem J* 2006;398:509–14.
24. Chiesa E, Monti L, Paganini C, ym. Polyethylene glycol-poly-lactide-co-glycolide block copolymer-based nanoparticles as a potential tool for off-label use of n-acetylcysteine in the treatment of diastrophic dysplasia. *J Pharm Sci* 2017;106:3631–41.